昆 虫 学 报 *Acta Entomologica Sinica*, December 2012, 55(12): 1394 – 1398 ISSN 0454-6296

果蝇长寿基因 *methuselah* 的研究进展

张正红，张 儒*

（同济大学生命科学与技术学院，上海市信号转导与疾病研究重点实验室，上海 200092）

摘要：果蝇 *Drosophila* 3 号染色体上 *methuselah*（*mth*）基因发生突变后，成年果蝇的平均寿命会延长约 35%，并且对一系列外界胁迫因素如饥饿、高温、百草枯（可产生强氧化性自由基）的耐受性会显著增强。研究表明 *mth* 编码的 Mth 蛋白属于 B 家族 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR），其内源性配体是 *sun* 基因编码的小分子肽 Stunted。现已发现敲除 *sun* 基因或者过表达 Mth 受体的肽类拮抗剂均能延长果蝇的寿命。Mth 受体是目前发现的首个与动物衰老调控相关的 GPCR，该受体除了具有 GPCR 典型的 7 次跨膜结构外，还具有其独特的胞外结构域，该胞外结构域能够与多种配体结合。Mth 受体的生理功能主要体现为：维持生物体内环境稳态和新陈代谢的平衡，参与调控果蝇的寿命、应激反应、雄性种系干细胞数量和感知运动能力等。目前对 Mth 受体的研究尚处于起步阶段，其工作机理的解析对于我们揭示 GPCR 如何参与寿命的调节具有重要意义，为我们开发延长人类寿命的新药提供了可能。鉴于此，本文主要对果蝇 Mth 受体的结构功能、配体及其寿命调控信号转导通路等方面做了总结，并对 Mth 受体寿命调控信号通路的实用研究价值做了一些展望。

关键词：果蝇；长寿基因；*methuselah*；GPCR；Mth 受体；配体

中图分类号：Q963　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：0454-6296(2012)12-1394-05

Research progress on the longevity gene *methuselah* in *Drosophila*

ZHANG Zheng-Hong, ZHANG Ru* (Shanghai Key Laboratory of Signaling and Disease Research, School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: The mutation of the gene *methuselah* (*mth*) in *Drosophila* chromosome 3 leads to a 35% increase in average lifespan of adults and enhances their resistance to various forms of stress, such as starvation, high temperature, and paraquat, a superoxide-generating drug. The gene *methuselah* (*mth*) encodes a family B G protein-coupled receptor (GPCR) Mth and its endogenous ligand is Stunted, a small peptide encoded by the *sun* gene. The *sun* gene knockout or overexpression of peptide antagonists of Mth receptor also extends life span of fruit flies. Mth receptor characterized by a signature seven-trans-membrane configuration is thought to be the first GPCR associated with the control of animal ageing. The unique ectodomain of Mth receptor makes contact with multiple ligands. Its biological functions include maintaining the balance of homeostasis and metabolism and participating in the regulation of lifespan, stress response, male germline stem cell population, sensorimotor function, *etc*. At present, researches of Mth receptor are still in the initial stage. Its working mechanism is of great significance to reveal how GPCR participates in lifespan control. Moreover, it may help us develop new drugs to extend life. Therefore, the structure, function, ligand and signal transduction pathway of the *Drosophila* Mth receptor were mainly summarized in this article and the outlook for the practical research value of its signal pathway were also reviewed.

Key words: *Drosophila*; longevity gene; *methuselah*; GPCR; Mth receptor; ligand

果蝇 *Drosophila* 寿命短暂，繁殖率高，生长环境简单，并与其他物种包括人类具有很高的基因同源性，因而成为了研究老龄化、寿命延长及功能性衰退的一个主要动物模型（Curtsinger *et al*., 1995; Osiewacz, 1997; Aigaki *et al*., 2002），为我们在群体学水平探究寿命延长提供了一种实用的实验平台（Petrosyan *et al*., 2007）。大量实验表明，减缓或抑制一些调控生物营养生长的信号通路可以延长生物的寿命，诸如我们可以通过抑制 Insulin/IGF-1（胰岛素/胰岛素样生长因子）或 TOR（target of

基金项目：科技部国家重大科学研究计划项目（2012CB910404）；国家自然科学基金项目（31071227）

作者简介：张正红，男，1987 年 10 月生，安徽六安人，硕士研究生，研究方向为细胞信号转导，E-mail：zzh510256387@163.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: ru.zhang@tongji.edu.cn

收稿日期 Received：2012-10-29；接受日期 Accepted：2012-12-16

Rapamycin)信号通路、节食等方法延长生物的寿命，这些发现不仅在果蝇中得到很好的实验体现，而且在小鼠中也达到同样的实验预期效果(Kapahi *et al.*, 2004; Bonawitz *et al.*, 2007; Selman *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2009; Fontana *et al.*, 2010; Kenyon, 2010)。Lin 等(1998)报道了果蝇体内 3 号染色体上编码一个 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)——methuselah (Mth)的基因发生突变后，果蝇的平均寿命能够延长 35%，同时对外界胁迫因素的耐受性也会显著增强。G 蛋白偶联受体是分布于组织中的最广泛的受体家族，是具有 7 次跨膜螺旋的细胞膜蛋白，它们广泛地参与感光、气味、神经传递以及细胞增殖、分化、迁移等各类生理活动的调控，是现代药物研发的重要靶点(Kroeze *et al.*, 2003; Kostenis *et al.*, 2005)。Mth 受体是迄今发现的首个与寿命调控相关的 GPCR，这也赋予了 GPCR 一个新的功能，为我们揭示生物的衰老机制提供了一种新思路。鉴于此，本文对 Mth 受体及其与果蝇寿命调控相关的研究进展作了综述。

1　Mth 受体基因的发现

Lin 等(1998)最初在果蝇某基因的第 3 个内含子(intron)中插入了一个 P-element 片段后发现该基因突变能显著延长果蝇的平均寿命，同时也增强了果蝇对外界各种胁迫因素的耐受性。因该基因与果蝇寿命相关，遂称之为 *methuselah* (*mth*)基因，中文译为玛士撒拉基因。玛士撒拉(Methuselah)是《圣经》中所记录的最长寿的人，据传享年 965 岁，果蝇的 *mth* 基因由此而得名。该基因编码一个 G 蛋白偶联受体 methuselah (Mth)，亦称玛士撒拉受体。通过基因序列比对发现，Mth 受体跨膜区域基因序列与其他 B 族 GPCR 很相似(Lin *et al.*, 1998)。

2　Mth 受体的结构特征、家族种类及组织表达分布特异性

2.1　结构特征

Mth 受体属于 B 家族 G 蛋白偶联受体，同样具有 7 次 α-双螺旋跨膜结构(α-helix)，其中 N 端位于胞外，C 端位于胞内(Brody and Cravchik, 2000; Harmar, 2001; Aigaki *et al.*, 2002)。而 Mth 受体的胞外结构域(图 1)又具有其独特性：共由 195 个氨基酸残基组成，其中含有 10 个左右半胱氨酸(Cys)残基，若干个保守性糖基化位点，具有正常的配体结合结构域(Heo *et al.*, 2008)；胞外结构域含有的起着细胞黏附作用的茎环结构(α-螺旋和 β-折叠)数量很少，主要是 β-折叠结构(West *et al.*, 2001)。这一系列特点也许是 Mth 受体拥有独特三维拓扑学结构的主要原因，从而赋予了该受体特有的调控生物寿命功能特性(Grace *et al.*, 2007; Parthier *et al.*, 2007)。

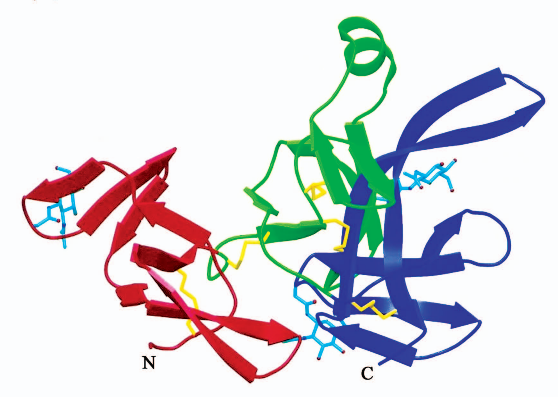


图 1　果蝇的 Mth 受体胞外结构域(引自 West *et al.*, 2001)

Fig. 1　Structure of the *Drosophila* Mth receptor ectodomain (adopted from West *et al.*, 2001)

2.2　家族种类及组织表达分布特异性

目前在果蝇中已发现的 *methuselah* (*mth*) 同源基因大约有 15 种，我们统称之为 *methuselah-like* (mthl) 基因，分别为：*mthl*1, *mthl*2, *mthl*3, *mthl*4, *mthl*5, *mthl*6, *mthl*7, *mthl*8, *mthl*9, *mthl*10, *mthl*11, *mthl*12, *mthl*13, *mthl*14 和 *mthl*15。这些基因编码的 Mthl 受体蛋白与 Mth 受体蛋白结构很相似，都具有 7 次跨膜 α-双螺旋结构以及相似的 N 端结构(Paaby and Schmidt, 2008; Patel *et al.*, 2012)。

另外，*mth*/*mthl* 基因在果蝇胚胎发育过程中，其在不同组织的不同发育时段是不对称表达分布的，具有一定的时空特性。只有 *mth* 和 *mthl*10 基因在果蝇胚胎、3 龄幼虫期中枢神经系统中都表达，而其他同源基因则选择性地在果蝇胚胎中(*mthl*1, *mthl*5, *mthl*9, *mthl*13, *mthl*14)或是在 3 龄幼虫期中枢神经系统中表达(*mthl*3, *mthl*4, *mthl*6, *mthl*8)(Patel *et al.*, 2012)。*mth*/*mthl* 基因表达的组织特异性对于果蝇正常生长发育调控是至关重要的，而这些基因在果蝇生长发育代谢中是否也具有调控果蝇寿命的功能，抑或还有其他的生理功能，至今尚不清楚。当然这些同源基因编码的 Mthl 受体结构功能的解码将有助于我们揭示 Mth 受体调控果蝇寿命的生理机制。

3 Mth 受体的配体（激动剂和拮抗剂）及其在寿命调控中的作用

找到一个受体的内源性配体对于研究该受体功能是至关重要的，因为这些受体的激动剂或拮抗剂就是可能的药物分子（Ahrén，2009；Lappano and Maggiolini，2011；Thathiah and Strooper，2011；Whalen *et al*.，2011）。继发现 Mth 受体是 G 蛋白偶联受体后，研究人员根据其他 B 族 GPCR 配体结合域常位于 N 端胞外域以及 Mth 受体胞外结构域的特点（Cao *et al*.，1995；Runge *et al*.，2007），对 Mth 受体的可能配体进行了大量研究。果蝇的小分子肽 Stunted 是科学家们发现的首个 Mth 受体内源性激动剂；而且，当编码 Stunted 的基因 *sun* 发生突变也会提高果蝇的平均寿命和增强果蝇对氧化应激的耐受性（Cvejic *et al*.，2004）。之后，科研人员又通过筛选并鉴定得到了另外两种 Mth 受体的激动剂 SP（果蝇性肽 *Drosophila* sex peptide）和 SPAM（serendipitous peptide activator of Mth）（Ja *et al*.，2009）。他们通过丙氨酸扫描突变的方法找出了 Stunted 和 SPAM 的最小功能序列和关键性残基，并经过比对发现 Mth 肽类激动剂之间的序列同源性非常低，这提示 Mth 受体可以和多种配体结合、具有广泛的作用配体的特性。

Roberts 等（2007）根据 *mth* 基因下调会使果蝇的寿命得到延长这一报道，推测如果 Mth 受体的信号转导过程受到抑制，果蝇 *Drosophila* 的寿命也可能会得到相应的延长。他们首先通过筛选获得了能够结合在 Mth 受体 N 端胞外区域的肽类，而后一系列研究表明这些肽类能够扰乱 Mth 受体胞外区域和跨膜区域之间的接触面，从而说明了这些分子肽具有潜在的 Mth 受体信号转导拮抗剂的功效。当果蝇持续表达具有这种 Mth 受体拮抗剂功效的肽类时，果蝇的寿命会显著延长，这也间接表明这些肽类在果蝇体内可能抑制了 Mth 受体的信号转导通路。

4 Mth 受体的其他生理功能

现已发现，*mth* 基因发生突变会降低果蝇的生殖力，而生殖力降低在一定程度上则有助于生物体寿命的延长（Sohal *et al*.，2002；Mockett and Sohal，2006）；当 *mth* 基因完全被敲除时，果蝇的寿命不仅不会延长，还会引起果蝇胚胎致死现象，这说明了 Mth 受体的某些生理功能是维持果蝇正常生长发育所必须的（Song *et al*.，2002；Lee *et al*.，2007；Bjedov *et al*.，2010）。另也有文章报道，Mth 受体在成年果蝇中具有参与调节雄性种系干细胞数量和感知运动的功能（Wallenfang *et al*.，2006；Petrosyan *et al*.，2007）；Mth 受体还具有增强果蝇神经突触传递效率的功能，若 *mth* 基因发生突变，则会导致果蝇神经细胞突触面积缩小，突触小泡数量锐减，突触传递效率减少 50% 左右（Song *et al*.，2002）。随着探究认识的不断深入，Mth 受体的其他生理功能也会慢慢浮出水面。

5 Mth 受体的信号转导通路

相对于 Mth 受体在果蝇体内生理功能的研究报道，其在细胞水平上的信号转导研究却鲜有报道。我们知道 GPCR 被激动剂激活后，与其连接的 G 蛋白 α 亚基与 β、γ 亚基解离，活化的 G 蛋白亚基调节相关效应器（cAMP、PLC、Ca^{2+} 通道、K^+ 通道），将外界信号转导到细胞内，从而进行调控各项生理功能（Iiri *et al*.，1998；Pierce *et al*.，2002）。根据 α 亚基的不同可以将 G 蛋白分为 4 类：G_s，$G_{i/o}$，$G_{q/11}$ 和 $G_{12/13}$，它们有着各自独特的信号转导通路（Gether *et al*.，1997）。其中 Gq 信号转导是通过肌醇三磷酸（IP_3）和二酰甘油（DAG）构成的"双信使系统"信号通路来完成的，具体过程：胞外信号分子与 GPCR 结合活化 G_q 蛋白，G_q 蛋白活化磷脂酶 C（PLC），PLC 使磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸（PIP_2）水解成 IP_3 和 DAG 两个第二信使；IP_3 通过细胞质基质扩散与细胞内质网上的 IP_3 受体结合，激活 Ca^{2+} 通道，促使内质网中的 Ca^{2+} 释放到胞浆中，提高了胞浆 Ca^{2+} 的浓度，DAG 和 Ca^{2+} 再激活蛋白激酶 C（PKC），从而调节细胞的生理活性（Marinissen and Gutkind，2001；Kostenis *et al*.，2005）。目前对 Mth 信号通路研究发现，Mth 受体被其内源性配体 Stunted 活化后会引起细胞内 Ca^{2+} 的上升（Parthier *et al*.，2007；Ja *et al*.，2007），且该反应不能被百日咳毒素（PTX）预处理抑制，这暗示了活化的 Mth 可能与 $G_{q/11}$ 而非 $G_{i/o}$ 蛋白相偶联；进一步研究还发现，Mth 受体激活并不能显著改变细胞中的 cAMP 水平，表明 Mth 不与 G_s 和 $G_{i/o}$ 相偶联。这些结果提示，Mth 很可能是 $G_{q/11}$ 蛋白偶联受体，通过 Gq 转导通路行使其功能，而与其他 G 蛋白通路并无关联（张静等，2011）。

至于 Mth 受体调控果蝇寿命的具体信号转导通

路，目前尚无文献报道。而 GPCR 信号转导通路在不同种生物之间是非常保守的（Pierce *et al.*, 2002；Fontana *et al.*, 2010），在酵母、线虫、果蝇以及哺乳动物中已发现的寿命调控信号转导通路，主要涉及 Insulin/IGF-1（胰岛素/胰岛素样生长因子）、TOR（target of Rapamycin）、JNK 和 AMPK 等信号通路（Wang *et al.*, 2005；Giannakou and Partridge, 2007；Greer *et al.*, 2007；Zid *et al.*, 2009；Fontana *et al.*, 2010；Kenyon, 2010）。Mth 受体是否借助这些已知的信号通路，抑或有专门的信号转导通路，值得我们进行深入的研究，这对于我们认识生物衰老机制将有很大的帮助。

6 小结与展望

果蝇 Mth 是一个与生物衰老和应激反应相关的 B 族 GPCR，它可能通过 Stunted-Methuselah 系统来调控与之相偶联的 G 蛋白及其下游信号通路以维持生物体内环境稳态和新陈代谢的平衡，参与调节果蝇的寿命、应激反应、雄性种系干细胞数量和感知运动能力，从而在应对各种应激反应的分子调节过程中扮演着至关重要的角色。Mth 受体也是目前发现的唯一一个与动物寿命调控相关的 GPCR，该受体的晶体结构以及具体生理功能仍然是个谜，其活性的调节方式及 *mth* 基因突变延长果蝇寿命的信号通路等问题有待于我们进一步明确。现在在家蚕 *Bombyx mori* 中也同样发现了 Mth 受体及 10 多种 Mthl 受体（Fan *et al.*, 2010），它们也很有可能具有调控家蚕寿命及应对外界胁迫环境的功能，而这一功能的开发利用有望用来增加蚕丝的生产量。虽然 *mth* 基因只存在于昆虫基因组中，但是其编码的 Mth 受体的配体结合位点的解析有助于我们更好地认识其他 B 家族 GPCR 成员；Mth 受体的结构功能、信号转导通路的研究将为我们揭示生物衰老机制提供新的途径，也为我们开发延长人类寿命和提高人类健康水平的新药提供了可能。

参考文献（References）

Ahrén B, 2009. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nature Reviews*, 8: 369 – 385.

Aigaki T, Seong KH, Matsuo T, 2002. Longevity determination genes in *Drosophila melanogaster*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123: 1531 – 1541.

Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A, Partridge L, 2010. Mechanisms of life span extension by Rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metabolism*, 11: 35 – 46.

Bonawitz ND, Chatenay-Lapointe M, Pan Y, Shadel GS, 2007. Reduced TOR signaling extends chronological life span via increased respiration and upregulation of mitochondrial gene expression. *Cell Metabolism*, 5: 265 – 277.

Brody T, Cravchik A, 2000. *Drosophila melanogaster* G protein-coupled receptors. *J. Cell Biol.*, 150: F83 – F88.

Cao YJ, Gimpl G, Fahrenholz F, 1995. The amino-terminal fragment of the adenylate-cyclase activating polypeptide (pacap) receptor functions as a high-affinity pacap finding domain. *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 212: 673 – 680.

Curtsinger JW, Fukui HH, Khazaeli AA, Kirscher A, Pletcher SD, Promislow SEL, Tatar M, 1995. Genetic variation and aging. *Annu. Rev. Genet.*, 29: 553 – 575.

Cvejic S, Zhu Z, Felice SJ, Berman Y, Huang XY, 2004. The endogenous ligand Stunted of the GPCR Methuselah extends lifespan in *Drosophila*. *Nat. Cell Biol.*, 6(6): 540 – 546.

Fan Y, Sun P, Wang Y, He XB, Deng XY, Chen XP, Zhang GZ, Chen X, Zhou NM, 2010. The G protein-coupled receptors in the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 40: 581 – 591.

Fontana L, Partridge L, Longo VD, 2010. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science*, 328: 321-326.

Gether U, Lin S, Ghanouni P, Ballesteros JA, Weinstein H, Kobilka BK, 1997. Agonists induce conformational changes in transmembrane domains III and VI of the beta2 adrenoceptor. *EMBO J.*, 16(22): 6737 – 6747.

Giannakou ME, Partridge L, 2007. Role of insulin-like signalling in *Drosophila* lifespan. *Trends in Biochemical Sciences*, 32(4): 180 – 188.

Grace CRR, Perrin MH, Gulyas J, DiGruccio MR, Cantle JP, Rivier JE, Vale WW, Riek R, 2007. Structure of the N-terminal domain of a type B1 G protein-coupled receptor in complex with a peptide ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 4858 – 4863.

Greer EJ, Dowlatshahi D, Banko MR, Villen J, Hoang K, Blanchard D, Gygi SP, Brunet A, 2007. An AMPK-FOXO pathway mediates longevity induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. *Current Biology*, 17: 1646 – 1656.

Harmar AJ, 2001. Family-B G-protein-coupled receptors. *Genome Biology*, 2(12): 3013.1 – 3013.10.

Heo JY, Ja WW, Benzer S, Goddard WA, 2008. The predicted binding site and dynamics of peptide inhibitors to the Methuselah GPCR from *Drosophila melanogaster*. *Biochemistry*, 47(48): 12740 – 12749.

Iiri T, Farfel Z, Bourne HR, 1998. G-protein diseases furnish a model for the turn-on switch. *Nature*, 394: 35 – 38.

Ja WW, Carvalho GB, Madrigal M, Roberts RW, Benzer S, 2009. The *Drosophila* G protein-coupled receptor, Methuselah, exhibits a promiscuous response to peptides. *Protein Sci.*, 18(11): 2203 – 2208.

Ja WW, West, Delker JSL, Bjorkman PJ, Benzer S, Roberts RW, 2007. Extension of *Drosophila melanogaster* life span with a GPCR peptide inhibitor. *Nat. Chem. Biol.*, 3(7): 415 – 419.

Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S, 2004. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Current Biology*, 14: 885 – 860.

Kenyon CJ, 2010. The genetics of ageing. *Nature*, 464: 504 – 512.

Kostenis E, Waelbroeck M, Milligan G, 2005. Techniques: promiscuous G_α proteins in basic research and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(11): 595 – 602.

Kroeze WK, Sheffler DJ, Roth BL, 2003. G-protein-coupled receptors at a glance. *J. Cell. Sci.*, 116: 4867 – 4869.

Lappano R, Maggiolini M, 2011. G protein-coupled receptors: novel targets for drug discovery in cancer. *Nature Reviews*, 10: 47 – 60.

Lee KP, Simpson SJ, Clissold FJ, Brooks R, Ballard JWO, Taylorp W, Soran N, Raubenheimer D, 2007. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: new insights from nutritional geometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 7: 2498 – 2503.

Lin YJ, Seroude L, Benzer S, 1998. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah. *Science*, 282: 943 – 946.

Marinissen MJ, Gutkind JS, 2001. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(7): 368 – 376.

Mockett RJ, Sohal RS, 2006. Temperature-dependent trade-offs between longevity and fertility in the *Drosophila* mutant methuselah. *Experimental Gerontology*, 41: 566 – 573.

Osiewacz HD, 1997. Genetic regulation of aging. *J. Mol. Med.*, 75: 715 – 727.

Paaby AB, Schmidt PS, 2008. Functional significance of allelic variation at *methuselah*, an aging gene in *Drosophila*. *PLoS ONE*, 3 (4): e1987.

Parthier C, Kleinschmidt M, Neumann P, Rudolph R, Manhart S, Schlenzig D, Fanghanel J, Rahfeld JU, Demuth HU, Stubbs MT, 2007. Crystal structure of the incretin-bound extracellular domain of a G protein-coupled receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 4: 13942 – 13947.

Patel MV, Hallal DA, Jones J W, Bronner DN, Zein R, Caravas J, Husain Z, Friedrich M, Van Berkum MFA, 2012. Dramatic expansion and developmental expression diversification of the *methuselah* gene family during recent *Drosophila* evolution. *J. Exp. Zool.* (*Mol. Dev. Evol.*), 318B: 368 – 387.

Petrosyan A, Hsieh IH, Saberi K, 2007. Age-dependent stability of sensorimotor functions in the life-extended *Drosophila* mutant *Methuselah*. *Behav. Genet*, 37: 585 – 594.

Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ, 2002. Seven-transmembrane receptor. *Nature Reviews*, 3: 639 – 650.

Runge S, Schimmer S, Oschmann J, Schiodt CB, Knudsen SM, Jeppesen CB, Madsen K, Lau J, Thogersen H, Rudolph R, 2007. Differential structural properties of GLP-1 and exendin-4 determine their relative affinity for the GLP-1 receptor N-terminal extracellular domain. *Biochemistry*, 46: 5830 – 5840.

Selman C, Tullet JMA, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, Woods A, Robinson ICA, Schuster E, Batterham RL, Kozma SC, Thomas G, Carling D, Okkenhaug K, Thornton JM, Partridge L, Gems D, Withers DJ, 2009. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*, 326: 140 – 144.

Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC, 2002. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free. Radic. Biol. Med.*, 33: 575 – 586.

Song W, Ranjan R, Dawson-Scully K, Bronk P, Marin L, Seroude L, Lin YJ, Nie Z, Atwood HL, Benzer S, Zinsmaier KE, 2002. Presynaptic regulation of neurotransmission in *Drosophila* by the G protein-coupled receptor methuselah. *Neuron*, 36: 105 – 119.

Sun L, Akha AAS, Miller RA, Harper JM, 2009. Life-span extension in mice by preweaning food restriction and by methionine restriction in middle age. *Journal of Gerontology*, 64A(7): 711 – 722.

Thathiah A, Strooper BD, 2011. The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer ' s disease. *Nature Reviews*, 12: 73 – 87.

Wallenfang MR, Nayak R, Nardo SD, 2006. Dynamics of the male germline stem cell population during aging of *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell*, 5(4): 297 – 304.

Wang MC, Bohmann D, Jasper H, 2005. JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling. *Cell*, 121: 115 – 125.

West AP, Llamas LL, Snow PM, Benzer S, Bjorkman PJ, 2001. Crystal structure of the ectodomain of Methuselah, a *Drosophila* G protein-coupled receptor associated with extended lifespan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 7: 3744 – 3799.

Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ, 2011. Therapeutic potential of β-arrestin- and G protein-biased agonists. *Trends in Molecular Medicine*, 17(3): 126 – 139.

Zhang J, Zhang R, Ye CL, Xie X, 2011. Characterization of G protein-coupled signal transduction of the *Drosophila* GPCR Methuselah. *Chinese Journal of Cell Biology*, 33(8): 847 – 854. [张静, 张儒, 叶晨立, 谢欣, 2011. 果蝇来源的GPCR Methuselah G蛋白偶联信号转导通路研究. 中国细胞生物学学报, 33(8): 847 – 854]

Zid BM, Rogers AN, Katewa SD, Vargas MA, Kolipinsk MC, Lu TA, Benzer S, Kapahi P, 2009. 4E-BP extends lifespan upon dietary restriction by enhancing mitochondrial activity in *Drosophila*. *Cell*, 139: 149 – 160.

(责任编辑: 赵利辉)